

13.12.2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

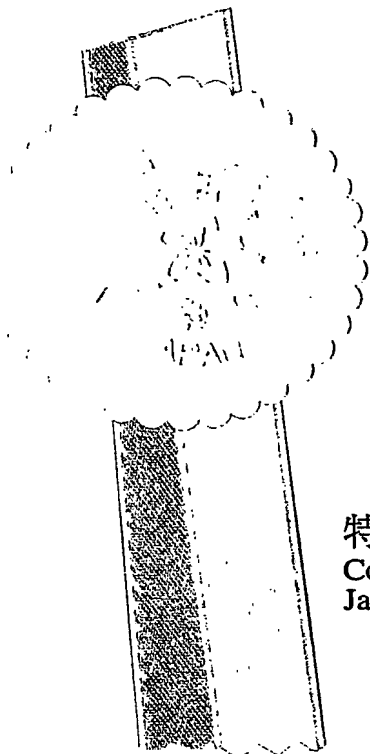
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 3 年 1 0 月 1 5 日  
Date of Application:

出 願 番 号                      特 願 2 0 0 3 - 3 5 5 0 7 6  
Application Number:  
[ST. 10/C]:                      [ J P 2 0 0 3 - 3 5 5 0 7 6 ]

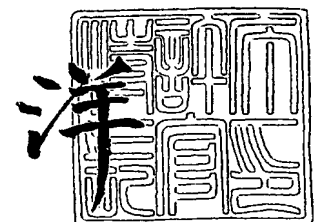
出 願 人                      富士化学工業株式会社  
Applicant(s):



2 0 0 5 年    1 月 2 7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 FP-00157  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K009/20  
A61K047/36

【発明者】  
【住所又は居所】 富山県中新川郡上市町横法音寺 5 5 番地 富士化学工業株式会社  
内  
【氏名】 田中 伸和

【発明者】  
【住所又は居所】 富山県中新川郡上市町横法音寺 5 5 番地 富士化学工業株式会社  
内  
【氏名】 川口 博志

【発明者】  
【住所又は居所】 富山県中新川郡上市町横法音寺 5 5 番地 富士化学工業株式会社  
内  
【氏名】 深美 忠司

【特許出願人】  
【識別番号】 390011877  
【氏名又は名称】 富士化学工業株式会社  
【代表者】 西田 光徳

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 037349  
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

**【書類名】 特許請求の範囲****【請求項 1】**

マンニトール、乳糖、トレハロース、マルトース、キシリトール、マルチトールからなる少なくとも 1 種以上が 40～90 重量%、無機化合物が 1～30 重量%、崩壊剤が 5～40 重量%からなる成分が均質に分散していることを特徴とする口腔内速崩錠用造粒組成物。

**【請求項 2】**

乳糖、トレハロース、マルトース、キシリトール、マルチトールからなる少なくとも 1 種以上とマンニトールが 40～90 重量%、無機化合物が 1～30 重量%、崩壊剤が 5～40 重量%からなる成分が均質に分散していることを特徴とする口腔内速崩錠用造粒組成物。

**【請求項 3】**

マンニトールが 40～80 重量%、乳糖、トレハロース、マルトース、キシリトール、マルチトールからなる少なくとも 1 種以上が 2～20 重量%、無機化合物が 1～20 重量%、崩壊剤が 5～40 重量%からなる成分が均質に分散していることを特徴とする口腔内速崩錠用造粒組成物。

**【請求項 4】**

マンニトールが 50～80 重量%、乳糖、トレハロース、マルトース、キシリトール、マルチトールからなる少なくとも 1 種以上が 2～15 重量%、無機化合物が 2～15 重量%、崩壊剤が 15～35 重量%からなる成分が均質に分散していることを特徴とする口腔内速崩錠用造粒組成物。

**【請求項 5】**

薬剤が 0.1～50 重量%からなる請求項 1～4 の口腔内速崩錠用造粒組成物。

**【請求項 6】**

無機化合物が、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸水素カルシウム、ヒドロタルサイト、ケイ酸カルシウム、無水ケイ酸からなる少なくとも 1 種以上である請求項 1～5 の口腔内速崩錠用造粒組成物。

**【請求項 7】**

崩壊剤が、クロスポピドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロースからなる少なくとも 1 種以上と、結晶セルロースである請求項 1～5 の口腔内速崩錠用造粒組成物。

**【請求項 8】**

造粒方法が噴霧乾燥造粒、流動層造粒、転動造粒、攪拌造粒、押出造粒、破碎型造粒、熔融造粒である請求項 1～7 記載の口腔内速崩錠用造粒組成物。

**【請求項 9】**

造粒方法が噴霧乾燥造粒である請求項 1～7 記載の口腔内速崩錠用造粒組成物。

**【請求項 10】**

請求項 1～9 に記載の口腔内速崩錠用組成物からなる口腔内速崩壊錠。

**【請求項 11】**

製法が乾式打錠である請求項 10 に記載の口腔内速崩壊錠。

**【請求項 12】**

錠剤硬度が 2～12 kg である請求項 10～11 に記載の口腔内速崩壊錠。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】口腔内速崩壊錠用造粒組成物及びその製法、並びにその組成物からなる口腔内速崩壊錠

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、流動性が良好で、圧縮成型性が高く、錠剤あるいは顆粒等の形態で口腔内あるいは水中に入れたときは、速やかな崩壊性、溶解性を有し、賦形剤、圧縮成型性向上剤、崩壊補助剤として有用な無機化合物、糖類、崩壊剤及び必要に応じて薬物が均質に分散した粒子からなる口腔内速崩壊錠用造粒組成物、及び糖類、無機化合物、崩壊剤及び必要に応じて薬物を噴霧乾燥造粒、流動層造粒、転動造粒、攪拌造粒、押出造粒、破碎造粒、溶融造粒等によって造粒するその組成物の製造方法、並びにその組成物からなる打錠によって容易に製造することができる医薬品、食品等に用いることが可能な口腔内崩壊錠に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

経口投与用の固形製剤としては、従来、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤などの剤型の製剤が用いられている。しかし、これらの剤型の製剤には、嚥下力が弱い高齢者や小児の場合、取り扱いの容易性、服用のし易さ等に問題があった。例えば、錠剤又はカプセル剤は服用時に水を必要とし、飲みにくいという問題等があり、顆粒剤は、服用時に水を必要とし、口腔内に残留したり、服用時にむせたりする問題があった。

## 【0003】

そこで、水に溶けやすく、例えば口中に含んだとき、速やかに崩壊もしくは溶解し、粉立のない剤形として口腔内速崩壊錠が開発され、いくつか知られている。口腔内速崩壊錠の製造法には、充填乾燥法、湿式打錠法、乾式打錠法がある。充填乾燥法は、薬物を含む溶液をプラスチック等の成型ポケットに充填したのち凍結乾燥によって得られるが、硬度・強度が足りず、通常の包装、輸送形態で取り扱うことができないという問題がある。

## 【0004】

湿式打錠法としては、例えば、薬効成分と糖類とこの糖類の粒子表面が湿る程度の水分を含む混合物を打錠することによる口腔内溶解錠剤の製法がある。この方法は成型時に湿潤剤を含有し、低い圧力で成型されているため、乾燥後に、適度な空隙率を有する多孔性の錠剤となり、軟らかくて崩壊性に優れているが、製造時に流動性の悪い湿潤粉体を充填、圧縮する方法であり、充填バラツキが大きく、張り付きを生じ易いという欠点がある。また、軟らかい成型物の形状を保ったまま乾燥するため特殊な乾燥機が必要であり、煩雑な工程が必要である（特許文献1）。

## 【0005】

また、ポリビニルピロリドンやゼラチンなどの水溶性高分子と脂溶性薬物を水に乳化して噴霧乾燥して得られる組成物と糖類などの賦形剤と水-エタノールで練合したのち湿製錠用打錠機を用いて製造する湿性速崩性固形製剤が提案されているが、噴霧乾燥では脂溶性薬物と水溶性高分子のマトリクスを形成しているのみであり、また各成分を配合した後練合を行うなど、製剤工程が多い上に、湿製錠用の打錠機を用いなければならず、容易に製造できないという問題があった（特許文献2）。

## 【0006】

乾式打錠法としては、例えば、薬効成分その他の添加剤と非晶質化した乳糖を低圧で打錠し、表層に水分を浸透させて表層の非晶質糖類を結晶性の糖類に変換させて表面の硬度を増す方法が提案されているが、打錠後の表面処理が煩雑工程が必要であり、水溶性成分の構造変化を生じやすく錠剤の安定性や保存性に問題があった（特許文献3）。

## 【0007】

ファモチジンとエチルセルロースとトリアセチンと水の懸濁液を噴霧乾燥して得た粉末と糖類を流動層造粒し、各成分を配合してロータリー打錠したのち、エージングと乾燥を行って口腔内速崩壊錠を得る方法がある。造粒工程では、噴霧乾燥によって得た粉末と糖

類とその他成分を流動層造粒したものであり、噴霧乾燥粒子と糖粒子と配合成分の粒子が結合剤で凝集した粒子を形成しており、各成分が均質に分散した粒子を形成しているのではない。また、多くの工程を要して複雑であり、打錠後の錠剤処理が必要という問題がある（特許文献4）。

#### 【0008】

賦形剤とエリスリトールを含む混合物を打錠することにより、製造工程及び流通過程で型崩れしない強い硬度を有し、且つ、口腔内或いは水の中に入れた時、速やかな崩壊性、溶解性を有する崩壊性圧縮成型物が得られること及びその製造方法がある。この製法は、

(1) 賦形剤とエリスリトールとを混合したのち直接打錠する方法、(2) 賦形剤とエリスリトール混合し、板状圧縮成型又はスラッグ錠（大型の錠剤）に圧縮成型したのち、粉碎し、乾燥状態として圧縮成型する乾式造粒—打錠法、(3) 賦形剤とエリスリトールを混合し、水或いはデンプン類及び／又は糖アルコール類の水溶液又は懸濁液を加えて造粒し、乾燥した後、圧縮成型する湿式造粒—打錠法、或いは上記(3)法の湿式造粒法により、それぞれの顆粒を調製した後、乾燥状態として圧縮造粒する多顆粒—打錠法が記載されている。打錠する前のこの造粒物は一般的な混合造粒や湿式造粒によるものであり、賦形剤とエリスリトールが均質に分散している構造を持つ粒子を形成してはいない。また、これらの製法は、賦形剤とエリスリトールとを混合機を用いて物理的に混合、或いは水を加えて造粒する等煩雑な工程を要する製法であり、製剤中の各成分を均一に混合するには時間を要するという問題があった（特許文献5）。

#### 【0009】

また、本出願人が以前出願した方法としては、無機化合物と糖類を均一に分散させた懸濁液を噴霧乾燥することによって得られる医薬用組成物がある。この組成物に薬効成分、製剤担体、賦形剤、滑沢剤、崩壊剤など多くの添加成分を配合打錠することによって、口腔内崩壊錠を得る。この組成物は、無機化合物と糖が均質に混合分散した組成物であり、その組成物に薬効成分、製剤担体、賦形剤、滑沢剤、崩壊剤の各成分を混合したものであり、各成分が均質に分散した構造の粒子からなるのではない。また、粉立ちなどによる打錠性の問題や、口腔内での崩壊時間が長いことなど改善すべき点があった（特許文献6）。

#### 【0010】

以上、これら従来の口腔内速崩壊錠は、製剤工程が多く、特殊な機器を必要とするため従来の設備で容易に製造することができず、添加成分を配合して通常の打錠機で容易に製造でき、かつ適度な硬度と口腔内での速崩壊性を有する口腔内速崩壊錠が求められている。

【特許文献1】日本国特開平第5-271054号明細書

【特許文献2】日本国特開第2002-37727号明細書

【特許文献3】日本国特開平第11-12162号明細書

【特許文献4】日本国特許第3415835号明細書

【特許文献5】国際公開番号WO98/02185号明細書

【特許文献6】日本国特開第2000-86537号明細書

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0011】

本発明は、特定の糖類、無機化合物、崩壊剤及び必要に応じて薬物を噴霧乾燥造粒、流動層造粒、転動造粒、攪拌造粒、押出造粒、破碎造粒、熔融造粒等によって造粒した流動性が良好で、圧縮成型性が高く、賦形剤、圧縮成型性向上剤、崩壊補助剤として有用な粉末状の口腔内速崩壊錠用成物、及びそのそれ組成物からなる打錠のみの通常の錠剤製造方法によって得られる製造工程及び流通過程で割れたり崩れたりしない十分な強度を有し、口腔内での崩壊性や溶解性が良好な口腔内速崩壊錠を提供することを目的とする。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0012】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、特定の糖類、無機化合物、崩壊剤及び必要に応じて薬物を噴霧乾燥造粒、流動層造粒、転動造粒、攪拌造粒、押出造粒、破碎造粒、溶融造粒等の造粒方法によって得た粉末状の組成物を打錠すると、予想外にも、製造工程及び流通過程で割れたり崩れたりしない十分な強度を有し、かつ、口腔内に入れたとき、速やかな崩壊性、溶解性を有する口腔内速崩壊錠が得られることを見いだした。

#### 【0013】

すなわち、本発明の請求項1に係わる発明は、マンニトール、乳糖、トレハロース、マルトース、キシリトール、マルチトールからなる少なくとも1種以上が40～90重量%、無機化合物が1～30重量%、崩壊剤が5～40重量%からなる成分が均質に分散していることを特徴とする口腔内速崩壊錠用造粒組成物であり、本発明の請求項2に係わる発明は、乳糖、トレハロース、マルトース、キシリトール、マルチトールからなる少なくとも1種以上とマンニトールが40～90重量%、無機化合物が1～30重量%、崩壊剤が5～40重量%からなる成分が均質に分散していることを特徴とする口腔内速崩壊錠用造粒組成物であり、本発明の請求項3に係わる発明は、マンニトールが40～80重量%、乳糖、トレハロース、マルトース、キシリトール、マルチトールからなる少なくとも1種以上が2～20重量%、無機化合物が1～20重量%、崩壊剤が5～40重量%からなる成分が均質に分散していることを特徴とする口腔内速崩壊錠用造粒組成物であり、本発明の請求項4に係わる発明は、マンニトールが50～80重量%、乳糖、トレハロース、マルトース、キシリトール、マルチトールからなる少なくとも1種以上が2～15重量%、無機化合物が2～15重量%、崩壊剤が15～35重量%からなる成分が均質に分散していることを特徴とする口腔内速崩壊錠用造粒組成物であり、本発明の請求項5に係わる発明は、薬剤が0.1～50重量%からなる請求項1～4の口腔内速崩壊錠用造粒組成物であり、本発明の請求項6に係わる発明は、無機化合物が、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸水素カルシウム、ハイドロタルサイト、ケイ酸カルシウム、無水ケイ酸からなる少なくとも1種以上である請求項1～5の口腔内速崩壊錠用造粒組成物であり、本発明の請求項7に係わる発明は、崩壊剤が、クロスポピドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロースからなる少なくとも1種以上と、結晶セルロースである請求項1～5の口腔内速崩壊錠用造粒組成物であり、本発明の請求項8に係わる発明は、造粒方法が噴霧乾燥造粒、流動層造粒、転動造粒、攪拌造粒、押出造粒、破碎型造粒、溶融造粒である請求項1～7記載の口腔内速崩壊錠用造粒組成物であり、本発明の請求項9に係わる発明は、造粒方法が噴霧乾燥造粒である請求項1～7記載の口腔内速崩壊錠用造粒組成物であり、本発明の請求項10に係わる発明は、請求項1～9に記載の口腔内速崩壊錠用造粒組成物からなる口腔内速崩壊錠であり、本発明の請求項11に係わる発明は、製法が乾式打錠である請求項12に記載の口腔内速崩壊錠であり、本発明の請求項2に係わる発明は、錠剤硬度が2.0～10.0 kgである請求項10～11に記載の口腔内速崩壊錠である。

#### 【発明の効果】

#### 【0014】

無機化合物、特定の糖類、崩壊剤及び必要に応じて薬物を噴霧乾燥造粒、流動層造粒、転動造粒、攪拌造粒、押出造粒、破碎造粒、溶融造粒等の造粒方法によって得た粉末状の口腔内速崩壊錠用造粒物を提供することができた。この組成物を単独または各種の薬剤や配合剤と混合し打錠することにより、製造や流通に適度な硬度を有し、口腔内での速崩壊性にも優れた口腔内速崩壊錠とすることができる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0015】

以下、本発明の無機化合物、特定の糖類、崩壊剤及び必要に応じて薬物を噴霧乾燥造粒、流動層造粒、転動造粒、攪拌造粒、押出造粒、破碎造粒、溶融造粒等の造粒方法によって得た粉末状の口腔内速崩壊錠用造粒物およびその製法、並びにその組成物なる口腔内速崩壊錠について詳細に説明する。

## 【0016】

本発明の組成物は、特定の糖類、無機化合物、崩壊剤及び必要に応じて薬剤を噴霧乾燥造粒、流動層造粒、転動造粒、攪拌造粒、押出造粒、破碎造粒、溶融造粒等の造粒方法することにより得られる各成分が均質に分散した粒子であり、個々の成分または数種の成分を造粒したのちに混合したものよりも成型性等の性質が特に優れたものであり、この組成物を用いて錠剤に打錠した場合、比較的低い圧力で十分に硬度が高く、かつ、口腔内での崩壊性、溶解性に優れたものを得ることができる。この性質は、本発明の組成物の粒子構造に由来するものであり、特定の無機化合物、特定の糖類、特定の崩壊剤及び必要に応じて薬剤が粒子中に均質に分散したマトリックスを形成することによって得られる。これは、前述の特許文献4～6の各組成物が、各成分を段階的に混合造粒するために、本発明の組成物と構造が異なるのと対照的である。

## 【0017】

糖類としては、例えば、マンニトール、乳糖、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、マルチトース、ラクチトール、ショ糖（シュクロース）、果糖（フルクトース）、アラビトール、エリスロース、グルコース、フラクトース、キシロース、トレハロース、アラビノース等が挙げられる。好ましくは、マンニトール、乳糖、トレハロース、マルトース、キシリトール、マルチトールであり、より好ましくは乳糖、トレハロース、マルトース、キシリトール、マルチトールの群から選ばれる少なくとも1種以上とマンニトールであり、さらに好ましくは乳糖とマンニトールである。

## 【0018】

上記糖類の形態、粒子径については、例えば、エリスリトール、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、アラビトール、トレハロース、ショ糖、果糖（フルクトース）等の糖アルコール類は、口腔内でのザラツキ感を防ぐため粒子径500 $\mu$ m以下のものが好適である。

## 【0019】

無機化合物としては、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸水素カルシウム、ハイドロタルサイト、リン酸水素カルシウム、リン酸カルシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈生成物、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム・炭酸カルシウム共沈生成物、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、無水ケイ酸等からなる群から選ばれた少なくとも1種以上である。好ましくは、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸水素カルシウム、ハイドロタルサイト、ケイ酸カルシウム、無水ケイ酸であり、さらに好ましくは、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸水素カルシウムである。

## 【0020】

上記無機化合物の形態、粒子径等については特に制限はないが、口腔内でのザラツキ感を防ぐため粒子径500 $\mu$ m以下の球状のものが好適である。無機化合物を配合することにより、口腔内崩壊錠に崩壊性と成形性を持たせている。また、マンニトールなどの結晶伸張性の糖類の結晶化を抑制し錠剤の安定性を向上させる働きがある。無機化合物は市販のものであっても良く又は公知の方法で製造したものであってもよい。また、乾燥品であっても、未乾燥品であっても良い。例えば、未乾燥品はそのまま懸濁液に用いて造粒することにより球状粒子として得ることができる。

## 【0021】

崩壊剤としては、例えば、結晶セルロース、結晶セルロースカルメロースナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスポピドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、寒天からなる1種以上であり、好ましくは、クロスポピドン

、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロースからなる1種以上と、結晶セルロースであり、より好ましくは、クロスポピドンと結晶セルロースである。

#### 【0022】

薬剤としては、特に制限されないが、例えば、末梢神経用剤、解熱鎮痛消炎剤、催眠鎮静剤、精神神経用剤等の中枢神経用薬、骨格筋弛緩剤、自律神経剤等の末梢神経用薬、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血管拡張剤等の循環器用薬、気管支拡張剤、鎮咳剤等の呼吸器用薬、消化剤、整腸剤、制酸剤等の消化管用薬、ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、ビタミン剤等の代謝性医薬、抗潰瘍剤、抗生物質、化学療法剤、生薬エキス剤、及び微生物類等が挙げられる。

#### 【0023】

上記薬物の形態、粒子径については、口腔内でのザラツキ感を防ぐため粒子径500 $\mu$ m以下のものが、かつ苦味を有するものは苦味のマスキング処理をしたものが好適である。苦味マスキングの方法は、例えば、薬剤粒子をコーティングする方法、薬剤を包接化合物にさせる方法、薬剤と香味料と混合する方法、薬剤をマトリックス中に分散させる方法などが挙げられる。また、薬剤は腸溶性コーティング、徐放性処理などを行ってもよい。

#### 【0024】

それぞれの医薬活性成分の種類は具体的には、例えば、かぜ薬用活性成分や鼻炎用活性成分等が挙げられる。かぜ薬用活性成分としては、例えば、解熱鎮痛消炎剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、去痰剤、鎮咳去痰剤、ビタミン剤、漢方薬エキス等が挙げられる。鼻炎用活性成分としては、例えば、交感神経興奮剤、副交感神経遮断剤、抗アレルギー剤・抗炎症薬等が挙げられる。解熱鎮痛消炎剤としては、例えば、アセトアミノフェン、フェナセチン、塩酸レフェタミン等のアニリン誘導体、エテンザミド、サザピリン、サリチル酸メチル、サリチル酸フェニル、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸コリン、アスピリン、アスピリンアルミニウム等のサリチル酸誘導体等、イソプロピルアンチピリン、スルピリン、フェニルブタゾン、ケトフェニルブタゾン、アンチピリン、アミノピリジン等のピラゾロ誘導体、イブプロフェン、ケトプロフェン、オキサシプロジン、ナプロキセン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン酸等のプロピオン酸誘導体、フェンブフェン、ジクロフェナクナトリウム、アンフェナクナトリウム等のフェニル酢酸誘導体、インドメタシン、インドメタシンファルネシル、マレイン酸プログルメタシン、トルメチンナトリウム等のインドール酢酸誘導体、メフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸等のアントラニル酢酸誘導体、ピロキシカム、アンピロキシカム、テノキシカム等のオキシカム誘導体、塩酸ベンジダミン、エピリゾール（メピリゾール）、塩酸チノリジン、塩酸チアラミド等、消炎酵素剤、セラペプチダーゼ（商品名）、塩化リゾチーム等が挙げられる。これらの解熱鎮痛消炎剤は、1種又は2種以上併用することもできる。

#### 【0025】

気管支拡張剤としては、例えば、塩酸エフェドリン、d1-塩酸メチルエフェドリン、d1-塩酸メチルエフェドリンサッカリネート、塩酸イソブレナリン、硫酸イソプロテレノール、塩酸メトキシフェナミン、硫酸オルシブレナリン、塩酸クロルブレナリン、塩酸トリメトキノール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、硫酸ヘキソブレナリン、フマル酸フォルモテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸プロカテロール、塩酸プルテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、アミノフィリン、テオフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィリン等のキサンチン誘導体、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウム等の抗コリン剤等が挙げられる。抗ヒスタミン剤としては、例えば、ジフェンヒドラミン等のエタノールアミン系抗ヒスタミン剤、d1-マレイン酸クロルフェニラミン、d-マレイン酸クロルフェニラミン等のプロピルアミン系抗ヒスタミン剤、酒石酸アリメマジン、塩酸イソチベンジル、塩酸プロメタジン、メキタジン等のフェノチアジン系抗ヒスタミン剤、ジフェニルピラリン、マレイン酸カルビノキサミン、フマル酸クレマスチン、塩酸イプロヘプチン、塩酸ホモクロルシクリジン、塩酸シプロヘプタジン、マレイン酸ジメチンデン、塩酸トリプロリジン等が挙げられる。



## 【0026】

鎮咳剤としては、例えば、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン等のコデイン類、臭化水素酸デキストロメトルファン、クロペラスチン、ノスカピンジメモルファン、オキシセラジン、クエン酸ペントキシベリン、塩酸エプラジノン、塩酸クロブチノール、クエン酸イソアミニル、塩酸ホミノベン、塩酸クロフェダノール、リン酸ペンプロペリン、ヒドロコタルニン、ジブナートナトリウム等が挙げられる。

## 【0027】

去痰剤としては、例えば、グアヤコールスルホン酸カリウム、カルボシステイン、塩酸L-エチルシステイン、塩酸L-メチルシステイン、アセチルシステイン等のシステイン誘導体、ブロムヘキシシン、塩酸アンプロキソール等が挙げられる。鎮咳去痰剤として、例えば、グアイフェネシン、チペピジン、オキシメテバノール、塩酸アロクラミド、フェン酸カルベタペンタン、塩酸トリメトキノール、塩酸メトキシフェナミン等が含まれる。なお、上記鎮咳剤、去痰剤、鎮咳去痰剤として例示した薬効成分は、鎮咳作用及び／又は去痰作用を複合的に示す場合がある。

## 【0028】

ビタミン類としては、例えば、アスタキサンチン、ビタミンA、 $\beta$ -カロチン、ルテイン、ゼアキサンチン等のカロチノイド類、フルスルチアミン、塩酸フルスルチアミン、プロスルチアミン、オクトチアミン、チアミンジスルフィド、ビスベンチアミン、ビスブチチアミン、ビスイブチアミン、ベンフォチアミン、塩酸セトチアミン等のビタミンB1もしくはその誘導体又はそれらの塩、リボフラビン、リン酸リボフラビンナトリウム、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、酪酸リボフラビン等のビタミンB2もしくはその誘導体又はそれらの塩、アスコルビン酸やアスコルビン酸グルコシド、パルミチン酸L-アスコルビル、L-アスコルビン酸リン酸エステル等のビタミンC誘導体、トコフェロール、酢酸トコフェロール、コハク酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール、トコトリエノール等のビタミンE類等が挙げられる。

## 【0029】

上記薬物の薬理学上許容される無機又は有機酸等との塩類も含まれる。酸としては例えば、塩酸、リン酸、硫酸等、タンニン酸、クエン酸、フェンジン塩酸、ビヘンズ酸、クエン酸等が挙げられる。

## 【0030】

漢方薬エキスとしては、例えば甘草、桂皮、葛根、杏仁、柴胡、生姜、人参、陳皮、半夏等が挙げられる。鼻炎薬を構成する交感神経興奮剤（ $\alpha$ 受容体刺激剤）としては、うっ血除去剤、例えば塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸シュードエフェドリン、塩酸フェニレフリン等、副交感神経遮断薬としては、例えば、ベラドンナ総アルカロイド等、抗アレルギー・抗炎症薬としては、例えば、トラネキサム酸等が挙げられる。これらの活性成分は、1種又は2種以上組み合わせ使用できる。

## 【0031】

微生物類としては、食用とすることができるものは何でもかまわないが、乳酸菌、納豆菌などの細菌類、みそこうじ、醤油こうじ、ビールこうじ、日本酒こうじなどのこうじ菌、ヘマトコッカス、クロレラ、ドナリエラなどの単藻類、スピルリナなどのらん藻類、ファフィア、イーストの酵母菌等が挙げられる。微生物類は、活動状態、胞子状態などの生存状態、乾燥粉末やその破砕品の形で用いることができる。

## 【0032】

前記活性成分は、必要に応じて、無水カフェイン、安息香酸ナトリウムカフェイン、カフェインサイレート、カフェイン（1水和物）等のカフェイン類、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、硫酸アルミニウム、合成ハイドロタルサイト、合成ケイ酸アルミニウム、ジヒドロアルミニウム・アミノ酢酸塩、水酸化アルミニウムゲル、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、スクラルファート等、ミネラル、アミノ酸類等と併用してもよい。

## 【0033】

本発明の組成物の粒径は、特に制限されるものではないが、口腔内でのざらつき感を防ぐため、平均粒子径は $1\sim 500\mu\text{m}$ 、好ましくは $5\sim 300\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは $10\sim 200\mu\text{m}$ がよい。また、用いる無機化合物の種類、粒径、使用量、又は用いる糖類の種類、粒径、使用量並びに造粒時の製造条件などを変化させることにより、所望の粒径のものを得ることができる。

## 【0034】

本発明の組成物中の各成分の配合量は、配合する成分によって特に限定されるものではないが、通常、本組成物の全量に対して、無機化合物では $1\sim 30$ 重量%、好ましくは $2\sim 20$ 重量%、より好ましくは $2\sim 15$ 重量%、糖類では $40\sim 90$ 重量%、好ましくは $50\sim 85$ 重量%、より好ましくは $60\sim 80$ 重量%、崩壊剤では $5\sim 40$ 重量%、好ましくは $10\sim 35$ 重量%、より好ましくは $15\sim 30$ 重量%、薬剤では $0.1\sim 50$ 重量%、好ましくは $0.1\sim 20$ 重量%、より好ましくは $0.1\sim 20$ 重量%である。

## 【0035】

糖類が乳糖、トレハロース、マルトース、キシリトール、マルチトールからなる1種以上とマンニトールからなる場合は、本組成物の全量に対して、乳糖、トレハロース、マルトース、キシリトール、マルチトールからなる1種以上は $2\sim 20$ 重量%、マンニトールは $40\sim 90$ 重量%、好ましくは乳糖、トレハロース、マルトース、キシリトール、マルチトールからなる1種以上は $2\sim 15$ 重量%、マンニトールは $50\sim 80$ 重量%、さらに好ましくは乳糖、トレハロース、マルトース、キシリトール、マルチトールからなる1種以上は $3\sim 10$ 重量%、マンニトールは $60\sim 70$ 重量%である。

## 【0036】

崩壊剤がクロスポピドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロースからなる1種以上と、結晶セルロースである場合、本組成物の全量に対して、クロスポピドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロースからなる1種以上は $2\sim 20$ 重量%、結晶セルロースは $5\sim 30$ 重量%、好ましくは、クロスポピドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロースからなる1種以上は $5\sim 15$ 重量%、結晶セルロースは $8\sim 22$ 重量%、より好ましくは、クロスポピドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロースからなる1種以上は $7\sim 13$ 重量%、結晶セルロースは $10\sim 20$ 重量%である。

## 【0037】

本発明の各成分が均質な組成物とは、糖、崩壊剤、無機化合物が本組成物中に均質に分散して結合した形状の粒子であり、糖、崩壊剤、無機化合物を全てまたは一部が非結晶状態である糖が結合剤となって結合した粒子構造となっている。マンニトールとその他の糖類をからなる組成物は、マンニトール、崩壊剤、無機化合物がその他の糖が全てまたは一部が非結晶状態である糖が結合剤となって結合した粒子構造となっている。

## 【0038】

本発明の組成物は、前述の無機化合物、糖類、崩壊剤及び必要に応じて薬物のほかに、医薬品に添加可能な成分を配合することができる。例えば、界面活性剤、滑沢剤、担体、発泡剤、着色剤、香味料、矯味剤、希釈剤等を混合して用いることができる。界面活性剤としては、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシブリンピレングリコール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、脂肪酸グリセリンエステルなどがあげられる。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、タルク、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、硬化油があげれる。

## 【0039】

本発明の組成物の製造方法について以下に説明する。

## 【0040】

本発明の口腔内崩壊錠用組成物は、無機化合物、糖類、崩壊剤及び必要に応じて薬物を造粒することにより得られる。造粒方法としては、各成分が均質な粒子を製造する方法であればどのような製法でもよく、例えば、噴霧乾燥造粒、流動層造粒、転動造粒、攪拌造粒、押出造粒、破碎造粒、溶融造粒があげられ、好ましくは噴霧乾燥造粒、流動層造粒、転動造粒であり、より好ましくは噴霧乾燥造粒である。

#### 【0041】

噴霧乾燥造粒は、配合成分を懸濁液の調製し、この懸濁液を噴霧乾燥することによって造粒する方法である。懸濁液の調整方法は、無機化合物、糖類、崩壊剤及び必要に応じて薬物を医薬的に許容されうる溶媒に溶解および懸濁させて、噴霧乾燥用の懸濁液を調製する方法であれば特に制限されない。ここで用いられる溶媒は、製薬学的に許容され得る溶媒であれば特に制限されないが、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素、アセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、n-ヘキサン、シクロヘキサンが挙げられる。1種または2種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。残留溶媒や噴霧乾燥が容易にできることから、水が好ましい。懸濁液は、公知の方法により調製することができるが、例えば、通常の攪拌機方法、コロイドミル法、高圧ホモジナイザー法、超音波照射法などが挙げられる。懸濁液の固形物濃度としては、噴霧乾燥できる範囲、すなわち10～50重量%であり、好ましくは20～40重量%である。

#### 【0042】

噴霧乾燥の条件としては、常法に従って、ノズルには、二流体ノズル型、多流体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型などが挙げられ、入口温度約120～210℃、出口温度約80～130℃の条件下で噴霧乾燥することにより得られる。粒径は、懸濁液濃度、噴霧乾燥方式、乾燥条件等を適宜選択することにより所望の粒径に調整することができる。また、本発明の組成物は、製造時に噴霧乾燥機の内壁に粉体が付着しないことにより収率がよい等、極めて効率のよい製造法である。

#### 【0043】

ここで用いる無機化合物、糖類、崩壊剤は市販品又は公知の方法に準拠して製造することができる。例えば、市販品であれば特に制限はないが、好ましくは、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムとしては、ノイシリン〔富士化学工業（株）製、登録商標〕である。無水リン酸アトリウムとしては、フジカリン〔富士化学工業（株）製、登録商標〕、合成ハイドロタルサイトとしては、アパシット〔富士化学工業（株）製、登録商標〕が好ましい。

#### 【0044】

糖類としては、前述の単糖類、中糖類、多糖類である。糖類の種類、使用量、濃度等の選定は主成分及び製剤の目的、例えば成型性の改善、崩壊性の改善、高齢者向け治療領域に適した口腔内速崩壊錠等によって適宜選択することができる。また所望の粒子径の大きさに調整することができる。

#### 【0045】

前述糖類で、マンニトール、乳糖、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、ショ糖、果糖（フルクトース）、アラビトール等は、水、熱エタノールに易溶であり、溶液又は懸濁液として使用可能であり、使用量は特に制限されるものではない。ノンカロリー糖類であれば、糖尿病疾患用剤に用いる場合に特に好ましく、またエリスリトール、キシリトール、マンニトール等はその清涼感又は冷涼感を伴う味覚から、口腔内速崩壊錠の用途に好適である。

#### 【0046】

崩壊剤としては、例えば、クロスポピドンとしては、市販品であれば特に制限はないが、好ましくは、コリドン〔BASF製、登録商標〕である。結晶セルロースとしては、例えば、好ましくは、アビセル〔旭化成（株）製、登録商標〕である。

#### 【0047】

次に、本発明の口腔内速崩壊錠及びその製造方法について以下に述べる。

## 【0048】

本発明の組成物からなる口腔内崩壊錠は、通常の包装、輸送方法で用いることが可能な硬度を有しておりながら、口腔内での速やかな崩壊性、溶解性を有し、また、加湿工程やエージング工程を行うことなく通常用いられる打錠によって製造することが特徴である。

## 【0049】

本発明の口腔内崩壊錠の打錠方法としては、乾式打錠、すなわち一般に錠剤の成型に使用される装置が用いられ、例えば、単発式打錠機、ロータリー式打錠機、ロータリー式積層打錠機、外部滑沢打錠機などが挙げられる。

## 【0050】

本発明の組成物を用いた場合、打錠によって得られる口腔内速崩壊錠の残留壁面圧力、最大放出力は低くなり、その結果、臼杵への作用が小さくなり、打錠適正の改善が認められ、本発明の組成物は、成型性がより増加し、薬物負荷性が増加し、且つ壁面摩擦を低下させることができるものである。

## 【0051】

打錠圧を増加させてもこの配合比の変化による残留壁面圧力への影響は見られず、ステッキング等の打錠障害への影響を回避することが示唆された。また、摩擦抵抗はより少なくなっているので、通常の錠剤製造時における打錠機の杵臼等の摩耗に由来するトラブルを回避することができる。

## 【0052】

打錠圧力は、錠剤の硬度及び口腔内に入れた時の崩壊性、溶解性から任意に設定すれば良い。しかし、本発明の特徴のひとつは、適度な打錠圧力でも口腔内に入れた時の崩壊性、溶解性が良好なことである。錠剤の硬度は2~20 kg、好ましくは2~15 kg、より好ましくは3~12 kgである。打錠圧力は錠剤の大きさによって異なるが、200~2000 kg/cm<sup>2</sup>、好ましくは250~1600 kg/cm<sup>2</sup>、より好ましくは250~1200 kg/cm<sup>2</sup>である。錠剤の密度は600~1600 kg/cm<sup>3</sup>、好ましくは800~1400 kg/cm<sup>3</sup>である。

## 【0053】

本発明の組成物の嵩密度/タップ密度、水分含量、粒度分布、安定性等の結果は一般的に行われる直打用賦形剤の通常の範囲内であり、むしろ良好な圧縮性、流動性、服用性を示す。本発明の組成物の流動性は、安息角が約30度と極めて良好である。

## 【0054】

本発明の組成物の成型性及び口腔内での崩壊性が良いのは、本発明に用いた無機化合物、糖類、崩壊剤及び必要に応じて薬物との結合や粒子の構造に由来し、無機化合物、糖類、崩壊剤、薬物の単独または、1種以上を造粒したのち混合打錠したものよりもより優れている。

## 【0055】

口腔内崩壊錠として良好な性質を与えているのは、本発明の組成物が担体成分である糖、崩壊剤、無機化合物を全てまたは一部が非結晶状態である糖が結合させた粒子を形成しているからである。水分がその粒子に接触した場合、無機化合物が水の導水を促進して、粒子の内部へ水を導き、溶解性の高い結合作用の糖を溶解させ、同時に崩壊剤が水に触れて膨潤し、粒子を崩壊させることによって、口腔内での速やかな崩壊性をもたせている。

## 【0056】

錠剤の形態は、円形、楕円形、三角形、四角形、カプレット形等大きさ、形状を問わずあらゆる所望の形態にすることができる。

## 【0057】

本発明の組成物の口腔内速崩壊錠への配合量は、圧縮成型物の全重量当たり、20~99重量%、好ましくは40~99重量%、より好ましくは60~99重量%である。

## 【0058】

本発明の口腔内速崩壊錠には、本発明の組成物にさらに医薬品の製造において慣用されている各種の添加剤、例えば、薬剤、担体、界面活性剤、結合剤、滑沢剤、発泡剤、着色

剤、甘味剤、矯味剤、着香剤等を配合したのち打錠することができる。薬剤としては、前述の本発明の組成物に配合可能な薬剤が上げられる。苦味を有する薬剤粒子の形態としては、前述で述べたとおり苦味マスキング処理をしたものを加えることができる。また、薬剤は腸溶性コーティング、徐放性処理などを行ってもよい。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、タルク、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、硬化油が挙げられる。

#### 【0059】

口腔内速溶錠に添加する組成物の種類及び濃度の選定は主成分及び製剤の目的、例えば成型性の改善、崩壊性の改善、高齢者向け治療領域に適した口腔内速崩壊錠等によって適宜行うことができる。また所望する粒子径の大きさに調節することもできる。

#### 【0060】

本発明の口腔内速崩壊錠は口腔内に入れたとき、速やかな崩壊性、溶解性を有する。打錠圧力や、硬度、錠剤の大きさ、密度によって崩壊時間を設定することができる。例えば、本発明の組成物にさらに前記適宜な糖類及びその他の添加剤を配合してタブレットイングテスター等で打錠することにより得ることができる。本発明の組成物 99.5 重量%にステアリン酸マグネシウム 0.5 重量%を配合して混合後打錠することにより錠剤を得ることができる。得られた錠剤は速崩壊性であり、崩壊性試験を口腔内で噛み砕かない条件で試験したところ、用いる組成物の種類等により異なるが、例えば、ロータリー打錠機で、錠剤硬度が 3.4 kg となるように打錠したものは 20~50 秒で崩壊し、錠剤硬度が 4.4 kg となるように打錠したものは 30~60 秒で崩壊するものが簡便な製法で得ることができた。打錠圧、錠剤硬度は使用する組成物の種類、配合量等により異なり、特に限定されるものではないが、例えば、200~1200 kg の領域の圧力で、硬度 2~20 kg であり、好ましくは、300~800 kg の圧力で、硬度 3~10 kg である。

#### 【0061】

本発明について以下の実施例に述べ、さらに詳しく説明するが、これらによって本発明が限定されるものではない。

#### 【実施例】

#### 【0062】

実施例 1 マンニトール 130 g〔東和化成工業（株）製、商品名 マンニットー P〕、乳糖 10 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム〔富士化学工業（株）製、商品名 ノイシリン UFL 2〕10 g、結晶セルロース〔旭化成（株）製、商品名 アビセル pH-101〕30 g、クロスポピドン〔BASF 製、商品名 コリドン CL-M〕10 g を水 500 mL に攪拌下しながら添加して均一な懸濁液とし、この懸濁液を噴霧乾燥機〔大川原化工機製、LT-8〕を用いて入口温度 155℃、出口温度 110℃ で噴霧乾燥することにより、白色の粉体を得た。

#### 【0063】

実施例 2 マンニトール 130 g、乳糖 10 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 14 g、結晶セルロース 30 g、クロスポピドン 16 g を水 500 mL に攪拌下しながら添加して均一な懸濁液とし、この懸濁液を噴霧乾燥機を用いて入口温度 155℃、出口温度 110℃ で噴霧乾燥することにより、白色の粉体を得た。

#### 【0064】

実施例 3 マンニトール 130 g、乳糖 10 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 14 g、結晶セルロース 30 g、クロスポピドン 8 g、低置換ヒドロキシプロピルセルロース〔信越化学（株）製〕8 g を水 500 mL に攪拌下しながら添加して均一な懸濁液とし、この懸濁液を噴霧乾燥機を用いて入口温度 155℃、出口温度 110℃ で噴霧乾燥することにより、白色の粉体を得た。

#### 【0065】

実施例 4 マンニトール 130 g、エリスリトール 10 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 20 g、結晶セルロース 30 g、クロスポピドン 10 g を水 500 mL に攪拌下しながら添加して均一な懸濁液とし、この懸濁液を噴霧乾燥機を用いて入口温度 155℃

、出口温度 110℃ で噴霧乾燥することにより、白色の粉体を得た。

【0066】

実施例 5 マンニトール 130 g、キシリトール 10 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 20 g、結晶セルロース 30 g、クロスボピドン 10 g を水 500 mL に攪拌下しながら添加して均一な懸濁液とし、この懸濁液を噴霧乾燥機を用いて入口温度 155℃、出口温度 110℃ で噴霧乾燥することにより、白色の粉体を得た。

【0067】

比較例 1 マンニトール 150 g、乳糖 10 g、結晶セルロース 30 g、クロスボピドン 10 g を水 500 mL に攪拌下しながら添加して均一な懸濁液とし、この懸濁液を噴霧乾燥機を用いて入口温度 155℃、出口温度 110℃ で噴霧乾燥することにより、白色の粉体を得た。

【0068】

比較例 2 マンニトール 150 g、トレハロース 10 g、結晶セルロース 30 g、クロスボピドン 10 g を水 500 mL に攪拌下しながら添加して均一な懸濁液とし、この懸濁液を噴霧乾燥機を用いて入口温度 155℃、出口温度 110℃ で噴霧乾燥することにより、白色の粉体物を得た。

【0069】

打錠試験：ロータリー打錠〔（株）畑鉄工所製、HT-AP18SS-II〕を用い、1錠当たり 300 mg、回転数 15 rpm、錠径 8 mm、硬度が 3.5 kg および 4.5 kg となるように打錠圧を調整して行った。なお、表中の打錠圧の単位は kg F、硬度の単位は kg である。

【0070】

実施例 6 実施例 1～5 の粉末 99.5 重量% とステアリン酸マグネシウム〔日本油脂（株）製〕0.5 重量% を混合しロータリー打錠して錠剤を作成した。

【0071】

比較例 3 比較例 1～2 の粉末 99.5 重量% とステアリン酸マグネシウム 0.5 重量% を混合しロータリー打錠して錠剤を作成した。

【0072】

比較例 4 マンニトール 6.5 g、結晶セルロース 1.5 g、乳糖 0.5 g、クロスボピドン 0.5 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 1.0 g、ステアリン酸マグネシウム 0.1 g を混合して試料を調製した。この粉末をロータリー打錠して錠剤を作成しようとしたが、嵩高い粉末のため、打錠時の重量バラツキが大きく、打錠不能であった。

【0073】

崩壊試験：日本薬局方の溶出試験第 2 法（パドル法）の装置を用い、パドルの回転数を 50 rpm に設定し、シンカーの中に錠剤を入れ、溶出溶液中に投入後、シンカー中の残留物を認めなくなるまでの時間を測定した。その結果は、表 1 に示す通りであった。なお、表中の崩壊時間は秒単位である。また、「>180」は 180 秒以上かかったことを示す。

【0074】

吸水試験：シャーレの底に 4 つ折りにして水に浸した吸水紙を敷き、その上に錠剤を置き吸水状態を確認した。吸水時間は吸水紙に錠剤を置いてから錠剤にすべて水が浸透するまでの時間を測定した。その結果は、表 1 に示す通りであり、表中の吸水時間は秒単位である。

【0075】

口腔内崩壊試験：モニター 8 人に錠剤を噛まずに口に入れ、錠剤の形がなくなるまでの時間を測定した。その結果は、表 1 に示す通りであり、表中の口腔内崩壊時間は秒単位である。

【0076】

（表 1） 錠剤の物性試験

試験番号	硬度 (kg)	打錠圧 (kgF)	崩壊時間 (秒)	吸水試験 (秒)	口腔内崩壊時間 (秒)
実施例 1	3.5	310	20	33	15
	4.5	380	23	57	20
実施例 2	3.5	320	23	32	10
	4.5	360	25	47	14
実施例 3	3.5	330	17	30	19
	4.5	380	25	45	26
実施例 4	3.5	320	18	46	14
	4.5	390	24	60	27
実施例 5	3.5	350	21	47	15
	4.5	400	24	63	29
比較例 1	3.5	410	49	82	45
	4.5	500	111	117	>120
比較例 2	3.5	390	69	64	60
	4.5	470	125	132	>120
比較例 4	3.5	混合末の嵩が高く 打錠不可能			
	4.5				

## 【0077】

表1の結果から本発明の口腔内速崩壊錠は、硬度3.5～4.5kgを得るための打錠圧は、300～400kgFと十分に低いものであり、崩壊試験での崩壊時間は18～25秒と十分に速いものであり、口腔内崩壊時間は14～29秒であり口腔内速崩壊錠として、十分な速崩壊性を有していた。対して、比較例では全体的に打錠圧が高く、崩壊時間が遅く口腔内の崩壊時間が120秒以上かかり、口腔内崩壊錠としては全く不適當であった。

## 【0078】

服用感試験：社内ボランティア8人による服用感試験を行った。試料は、実施例1、2、比較例1、3の錠剤で硬度が4.5kgのものをを用いて各人に噛み砕かずに口腔内に入れ、服用感、口腔内崩壊感を、良い、普通、悪いで評価した。表中の「>120」は120秒以上の崩壊時間がかかったことを示す。

## 【0079】

(表2) 服用感試験

試験番号	崩壊時間 (秒)	服用感 (人数)		
		良い	普通	悪い
実施例 1	20	8	0	0
実施例 2	14	7	1	0
比較例 1	>120	0	1	7
比較例 2	>120	0	0	8

## 【0080】

その結果、口腔内での崩壊時間は14秒～20秒であり、口腔内に入れた瞬間に崩壊が

始まる感触があり、粉のザラツキがなく服用感の良いものであった。



## 【書類名】要約書

## 【要約】

## 【課題】

粉体の流動性が良好で、圧縮成型性が高く、錠剤あるいは顆粒等の形態で口腔内あるいは水中に入れたときは、速やかな崩壊性、溶解性を有し、賦形剤、圧縮成型性向上剤、崩壊補助剤として有用な粉末状の成分が均質に分散していることを特徴とする口腔内速崩壊錠用造粒組成物、及びこの組成物からなる打錠によって容易に製造することができる口腔内崩壊錠を提供する。

## 【解決手段】

無機化合物、糖類、崩壊剤及び薬物を噴霧乾燥造粒、流動層造粒、転動造粒、攪拌造粒、押出造粒、破碎造粒、溶融造粒等によって造粒した成分が均質に分散していることを特徴とする粉末状の口腔内速崩壊錠造粒組成物を、打錠するのみの通常の錠剤製造方法によって得られる、流通や製造に適した硬度を有し、口腔内での崩壊性が良好な口腔内速崩壊錠に関する。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-355076
受付番号	50301712434
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年10月16日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年10月15日
-------	-------------

特願 2 0 0 3 - 3 5 5 0 7 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 3 9 0 0 1 1 8 7 7 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 1 0 月 2 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

富山県中新川郡上市町横法音寺 5 5 番地

氏 名

富士化学工業株式会社

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/015151

International filing date: 14 October 2004 (14.10.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-355076  
Filing date: 15 October 2003 (15.10.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 10 February 2005 (10.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse